

Einfluß von Pirenzepin auf
Volumen-, Säure-, Pepsinsekretion und
Serumgastrinspiegel unter Basalbedingungen,
nach modifizierter Scheinfütterung
und nach maximaler Säurestimulation

Ingrid Kurfürst



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

EINFLUSS VON PIRENZEPIN AUF VOLUMEN-, SÄURE-, PEPSINSEKRETION UND
SERUMGASTRINSPIEGEL UNTER BASALBEDINGUNGEN, NACH MODIFIZIERTER
SCHEINFÜTTERUNG UND NACH MAXIMALER SÄURESTIMULATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingrid Kurfürst

aus

Augsburg

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: P.D. Dr. S.A. Müller-Lissner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.5.1986

Inhaltsverzeichnis

Seite

1	Einleitung	1
2	Methode	2
2.1	Versuchsaufbau	2
2.2	Probanden	3
2.3	Geräte und Material	3
2.4	Durchführung	4
2.5	Versuchsbeobachtungen	7
3	Auswertung	8
3.1	Mengenbestimmung	8
3.2	Titration	8
3.3	Wiederfindungsrate	8
3.4	Pepsinbestimmung	9
3.4.1	Prinzip	9
3.4.2	Durchführung	9
3.5	Radioimmunologische Gastrinbestimmung	10
3.5.1	Methode	10
3.5.2	Durchführung	11
3.5.3	Auswertung	11
4	Ergebnisse	13
4.1	Compliance und Nebenwirkungen	13
4.2	Wiederfindungsrate	13
4.3	Magensekretionsanalyse	13
4.3.1	Ergebnisse Kurzzeitmedikation	13
4.3.2	Ergebnisse Langzeitmedikation	22
4.3.2.a	Kurzzeitgabe Placebo / Langzeitgabe Placebo	22
4.3.2.b	Kurzzeitgabe Placebo / Langzeitgabe Pirenzepin	22
4.4	Gastrinbestimmung	26
5	Diskussion	29
6	Zusammenfassung	33
7	Literaturverzeichnis	35
8	Lebenslauf	45
9	Danksagung	46

1 Einleitung

Pirenzepin ist ein Antimuskariniikum (57), das sich nach Art partieller Antagonisten an den Rezeptor bindet (7, 25). Es unterscheidet wahrscheinlich zwischen Bindungsstellen mit hoher und geringer Affinität, was seine weitgehend selektive Wirkung im gastrointestinalen Bereich erklären könnte (27, 59). Es hemmt die basale wie die stimulierte Sekretion von Säure, Pepsin und vor allem Volumen (28, 31, 33).

In einer Tagesdosis von 50 bis 100 mg ist Pirenzepin in der Therapie von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi wirksam. Im Vergleich mit H_2 -Blockern zeigt sich je nach Autor deren Überlegenheit (5, 19) bzw. Gleichwertigkeit mit Pirenzepin (20, 45). Der Grund dafür dürfte eine schwächere Hemmung der Magensekretion sein (43). Zusätzlich ist eine Gewöhnung an die Substanz bei Langzeiteinnahme, wie sie von Atropin bekannt ist (5, 13), denkbar.

Die Fragestellung der folgenden Studie lautete deshalb: 1. Wie beeinflusst Pirenzepin in einer Dosis von 2 mal 50 mg pro Tag die basale, durch Scheinfütterung induzierte und mit Pentagastrin stimulierte Sekretion von Volumen, Säure, Pepsin und die Serumkonzentration von Gastrin im Akutversuch, 2. ändert sich die Wirkung durch eine Langzeitbehandlung mit Pirenzepin?

2 Methode

2.1 Versuchsaufbau

16 Probanden wurden je dreimal untersucht, die beiden ersten Male im Kurzzeitversuch, d.h. nach der Einnahme von 3 mal 50 mg Pirenzepin bzw. Placebo. Die Medikameneinnahme erfolgte am Vortag des Versuchs morgens und abends, sowie am Morgen 2 Stunden vor Beginn des Tests. Die Verteilung von Medikament und Placebo erfolgte randomisiert und doppelblind (Abb. 1). Der zeitliche Abstand der Akutversuche an einem Probanden betrug mindestens eine Woche.

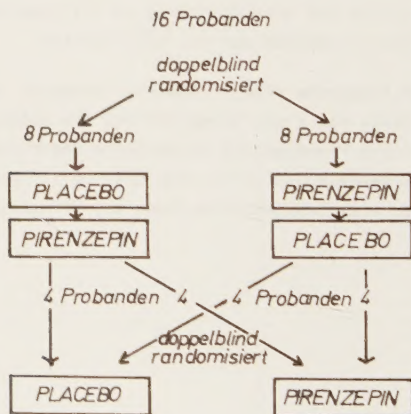


Abbildung 1

Graphische Darstellung der Probandenverteilung

Anschließend erfolgte die Langzeitmedikation. Die Probanden erhielten 2 mal täglich 1 Tablette. Die Einnahme erfolgte morgens und abends über einen Zeitraum von 4 Wochen. Letzte Tabletteneinnahme war 2 Stunden vor Beginn der dritten Sekretionsstudie. Diesmal wurden die Versuchspersonen jedoch aufgeteilt: 8 erhielten Pirenzepin (50 mg pro Tablette), 8 Placebo. Die Aufteilung geschah doppelblind und randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in der Art, daß jede mögliche Medikamentenfolge gleich häufig vorkam.

2.2 Probanden

An der Untersuchung nahmen 16 magengesunde Probanden teil. Sie wurden vor Versuchsbeginn nach bestehenden Krankheiten befragt (es sollte während des 5-wöchigen Ablaufs keine ständige oder temporäre Einnahme von Medikamenten außer Pirenzepin erfolgen), über das Ziel der Untersuchung unterrichtet sowie über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Auf die röntgenologische Lagekontrolle der Magensonde wurde ausdrücklich hingewiesen.

Um geschlechtsspezifische Unterschiede auszuschließen, wurde bei der Auswahl der Personen Wert auf die gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Teilnehmer gelegt. Die Probanden waren zwischen 21 und 32 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 25,5 Jahre (weibl. 24,3 a, männl. 26,6 a). In der Pirenzepingruppe lag es bei 25,5 Jahren (weibl. 24,7 a, männl. 26,2 a), in der Placebogruppe ebenfalls bei 25,5 Jahren (weibl. 24,0 a, männl. 27,0 a).

Das Studienprotokoll des Versuchs wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität München mit Schreiben von 12.5.1982 genehmigt.

2.3 Geräte und Material

Die Gewinnung des Magensaftes erfolgte über eine Sonde mit Belüftungskanal (Fa. Brunswick), Grösse Ch 14, Länge 120 cm. Um eine Perfusion des Magens durchführen zu können, wurde diese durch Aufkleben eines dritten Polyvinylkatheters (Fa. Braun Melsungen) mit Innendurchmesser 1,5 mm auf drei Kanäle erweitert. Der Perfusionskatheter war jedoch 10 cm kürzer als die Magensonde, endete also bereits im Corpus.

Die Aspiration des Magensaftes geschah durch eine Pumpe mit intermittierendem Vakuum (Fa. Einar Egnell, Schweden). Der Speichel wurde durch kontinuierliche Aspiration mit einer Pumpe (Fa. Medap) gesammelt.

Für die kontinuierliche Perfusion des Magens wurde eine Lösung aus 100 mg Phenolsulfonphthalein (Phenolrot, $C_{19}H_{14}O_5S$, Merck) auf 1000 ml physiologische Natriumchloridlösung hergestellt. Das Gemisch wurde zur Beschleunigung der Lösung erhitzt, ungelöste Teilchen wurden nach dem Erkalten abfiltriert.

Zur Perfusion der Magens mit der Phenolrotlösung diente eine Endlospumpe der Fa. Braun, Melsungen AG, Gerät Nr. 871 032, Typ 4218.

Phenolrot ist ein Indikator im Bereich von pH 6,4 bis 8,2 und hat bei pH 7,0 einen Farbumschlag von gelb (sauer) über tiefrot (neutral) nach violett (alkalisch). Es konnte daher gleichzeitig als Indikator bei der Titration der Proben verwendet werden. Diese erfolgte mit 0,05 n Natronlauge.

Zur Extinktionsmessung wurden die phenolrothaltigen Proben alkalisiert. Dies geschah mit Natriumphosphat Fa. Merck ($Na_3PO_4 \cdot 12 H_2O$). 250 mg wurden in 100 ml aqua dest. gelöst. Die Extinktionsmessungen erfolgten mit einem Eppendorf-Photometer, Nr. M 11/70 30 20.

Zur Stimulierung der Säuresekretion diente Pentagastrin (Gastrodiagnost R, Merck).

Die Pepsinbestimmung wurde mit Haemoglobin der Fa. Merck, Proteasesubstrat nach Anson, Art 4300, durchgeführt.

Für die Gastrinbestimmung wurde der spezifische Gastrinantikörper von Rehfeld, (Aarhus, Dänemark) benutzt. Sämtliche Bestimmungen wurden mit den Antikörperchargen 4562 durchgeführt, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurden (54). Als Standard wurde das synthetische Humangastrin I MRC verwendet. Für die Tracerherstellung benötigte man synthetisches Humangastrin I, ICI England.

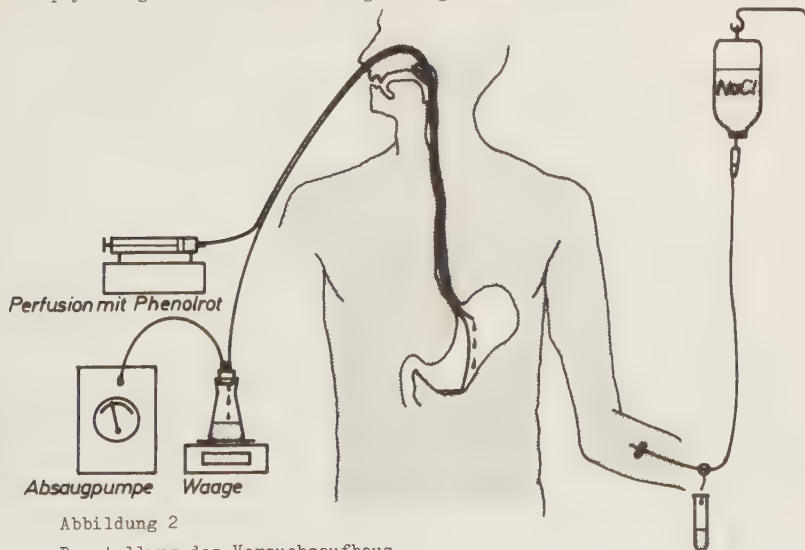
Die 125 Jod-Markierung wurde nach der Modifikation der Chloramin-T-Methode von Hunter und Greenwood durchgeführt (32).

Ein zweiter präzipitierender Antikörper, gegen Kaninchen-Gamma-Globulin gerichtet (Anti-rabbit precipitation donkey serum for radioimmunoassay), kam von der Fa. Wellcome Research Laboratories, (Beckenham, England).

2.4 Durchführung

Die Untersuchung erfolgte vormittags, Versuchsbeginn war 9 Uhr. Die Probanden waren, abgesehen von der Tabletteneinnahme um 7 Uhr, seit dem Vorabend nüchtern. Die Sonde wurde nasogastral unter Durchleuchtungskontrolle mit der Spitze im Antrum plaziert (Abb. 2). Der Proband nahm auf einer Liege Linksseitenlage ein, und die Sonde wurde an die Aspirationspumpe angeschlossen. Über die gesamte Dauer des Versuchs wurde mit einem Saugdruck von 50 mm Hg abgesaugt. Durch Verwendung einer Sonde mit Belüftungskanal hätte auch bei höheren Drücken keine Schädigung der Schleimhaut befürchtet werden müssen.

Während des Absaugens des Nüchternsekrets wurde den Probanden ein peripher-venöser Zugang gelegt. Bedingt durch die Linksseitenlage und aus Gründen der Beweglichkeit des Arms während des Versuchs geschah dies möglichst in den Vv. ulnares bzw. Vv. radiales. Dieser Zugang wurde bis Versuchsende durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.



In der Mitte der Sammelperioden 1, 2, 4, 5 und 6 wurden 5 ml Venenblut durch Abtropfen aus der Kanüle gewonnen. Zuvor mußten ca. 5 ml abgezogen und verworfen werden, um eine Verdünnung durch NaCl zu vermeiden. In der Scheinfütterung-Periode erfolgten zwei Blutabnahmen, nach 5 und 10 Minuten (Abb. 3).

Da der während des Versuchs gebildete und geschluckte Speichel das Untersuchungsergebnis verfälscht hätte, wurde er mit Ausnahme der Scheinfütterungs-Periode vom Probanden selbst abgesaugt.

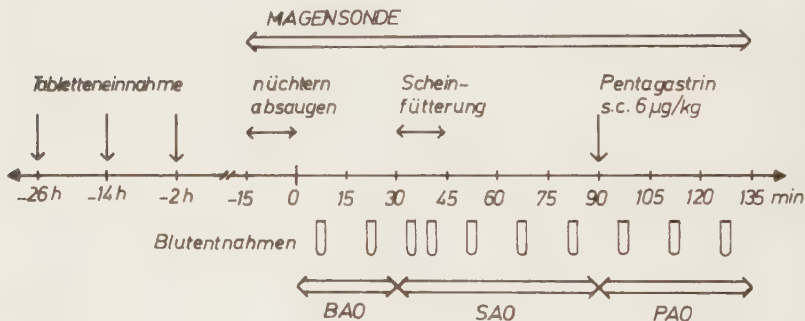


Abbildung 3

Graphische Darstellung des Versuchsablaufs. BAO = Basalsekretion, SAO = durch Scheinfütterung stimulierte Sekretion, PAO = durch Pentagastrin stimulierte maximale Sekretion von Säure.

Der Versuch begann mit dem 15-minütigen Absaugen des residualen Volumens des Magens, das verworfen wurde. Die neun Sammelperioden von jeweils 15 Minuten (insgesamt 135 min) folgten ohne Unterbrechung. Sie gliederten sich wie folgt (Abb. 3):

- 1) Fraktion 1 und 2: Basalsekretion, Dauer 30 Minuten; Liegen in Linksseitenlage.
- 2) Fraktion 3: Scheinfütterung-Periode, Dauer 15 Minuten; der Proband setzte sich auf und erhielt eine gebutterte Schinkensemmel, die bis zu diesem Zeitpunkt für ihn nicht sichtbar war. Von dieser wurden einzelne Bissen sorgfältig gekaut und ebenso sorgfältig wieder ausgespuckt. Die Magensaftaspiration lief ungehindert weiter.
- 3) Fraktion 4,5 und 6: Scheinfütterung-Folgefraktionen, Dauer 45 Minuten; der Proband nahm wieder Linksseitenlage ein.
- 4) Fraktionen 7, 8 und 9: Pentagastrinfraktionen, Dauer 45 Minuten; zu Beginn der 7. Fraktion erfolgte die subcutane Injektion von 6 µg pro Kilogramm Pentagastrin. Die Linksseitenlage wurde beibehalten.

Am Ende jeder Sammelperiode wurde durch kurzzeitige Sogerhöhung (einige Sekunden) eine Entleerung der Magensonde herbeigeführt, um gleiche Ausgangsbedingungen für die einzelnen Fraktionen zu schaffen. Alle Aspireate wurden in vorgewogenen Glaszylindern aufgefangen.

Zur Volumenkorrektur transpylorischer Verluste wurde eine kontinuierliche Perfusion des Magenumens über den dritten Sondenkanal durchgeführt. Die Perfusionsrate für Phenolrotlösung lag bei 2 ml pro Minute.

2.5 Versuchsbeobachtungen

Vor Versuchsbeginn wurden die Probanden nach aufgetretenen Nebenwirkungen befragt wie Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Miktions- und Defäkationsunregelmäßigkeiten.

Während des Versuchs wurde auf einen möglichst kontinuierlichen Fluß des Magensaftes geachtet. Gelegentlich mußten Lagekorrekturen durch Verschieben der Sonde oder kurzzeitige Änderung der Körperhaltung vorgenommen werden.

3 Auswertung

3.1 Mengenbestimmung

Da die Magenaspirate in vorgewogenen Gläsern aufgefangen wurden, konnten die Volumina der 15-minütigen Aspirationsphasen sofort nach deren Ende durch Wiegen der Proben ermittelt werden. Dabei wurde als spezifisches Gewicht des Magensaftes 1 g/ml angenommen. Unterschritt die gewogene Menge die Perfusionsrate von 30 ml in 15 Minuten, war dies Anlaß für eine Lageänderung der Sonde. Die Mengen wurden mit einer Genauigkeit von 0,1 g auf einer elektronischen Analysenwaage ermittelt.

3.2 Titration

Die Azidität wurde durch Titration mit einer Burette gegen 0,05 n NaOH bestimmt. Jeweils 1 ml des aspirierten Magensaftes wurde in Doppelwerten bis zum Umschlagpunkt, erkenntlich an der tiefroten Farbe, titriert.

Aus der so bestimmten Azidität konnte der Säureausstoß in mmol H^+ -Ionen pro 15 min bestimmt werden. Daraus war die Berechnung folgender Werte möglich:

Basal Acid Output = BAO: Fraktionen 1 und 2 mal 2 (mmol/h)

Sham feeding Acid Output = SAO: Fraktionen 3, 4, 5 und 6 (mmol/h)

Peak Acid Output = PAO: doppelte Summe der beiden höchsten konsekutiven Säuremengen nach Pentagastrin, also 7 und 8, oder 8 und 9 mal 2 (mmol/h)

3.3 Wiederfindungsrate

Phenolrot besitzt bei der Wellenlänge von 546 nm eine Extinktionsmaximum, was für die Bestimmung der Wiederfindungsrate genutzt wurde. Dazu wurden jeweils 0,5 ml einer Fraktion mit 4,5 ml Natriumphosphat, das jeweils frisch angesetzt wurde, gemischt und in Doppelreihe gemessen. Der Nullpunkt wurde mit 4,5 ml Natriumphosphat plus 0,5 ml aqua dest. eingestellt. Die Standardextinktion wurde mit 4,5 ml Natriumphosphat und 0,5 ml Phenolrot Perfusionslösung bestimmt.

Die Wiederfindungsrate W errechnet sich aus Volumen einer Probe V, Standardextinktion St, Extinktion der Proben E und Perfusionsrate P nach folgender Gleichung:

$$W = \frac{V * E}{P * St}$$

3.4 Pepsinbestimmung

3.4.1 Prinzip

Durch peptische Spaltung wird aus Haemoglobin Trypsin freigesetzt, das bei 288 nm absorbiert. Für jede Probe muß ein individueller Leerwert mitgeführt werden, da unspezifische Extinktionen auftreten können.

3.4.2 Durchführung

Die Pepsinbestimmung aus dem Magensaft wurde in jedem Falle am Tage des Versuches durchgeführt. Die Haemoglobinlösung wurde stets frisch angesetzt. Zwei Gramm Haemoglobin wurden in 100 ml 0,6 n Salzsäure (HCl) gebracht und unter 10-minütigem Rühren auf einem Magnetrührer gelöst. Danach wurde nicht gelöstes Haemoglobin über 10 Minuten bei 6 000 Umdrehungen pro Minute abzentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig abgegossen.

Von allen Fraktionen wurde eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 5 hergestellt, d.h. 1 Teil Magensaft auf 4 Teile 0,9 % NaCl. Im Leerwert wurde das Haemoglobin vor Zugabe der Probe durch Trichloressigsäure (TCA) 5 % ausgefällt und eine Reaktion somit unmöglich gemacht. Im Assay blieb das während der Inkubation freigesetzte Trypsin in Lösung und wurde photometrisch gemessen. Der Ansatz verlief also wie folgt:

	Assay	Leerwert
Haemoglobin	2,5 ml	2,5 ml
	10 Minuten wärmen bei 37° C	
TCA 5%		5 ml
Probe	0,5 ml	0,5 ml
	30 Minuten inkubieren bei 37° C	
TCA 5%	5 ml	

Vor Beginn der Versuchsreihe war eine Standardkurve aus Lösungen bekannter Haemoglobingehalte erstellt worden. Durch Eingabe der Zahlen in einen Rechner wurde mittels linearer Regressionsanalyse (10) die Steigung einer Geraden ermittelt, an der durch Auftragen der Extinktionswerte die Pepsinkonzentrationen abgelesen werden konnten.

3.5 Radioimmunologische Gastrinbestimmung

3.5.1 Methode

Die Messung der Gastrinkonzentration erfolgte mit einem Radioimmunoassay (35). Das Prinzip der Methode besteht in einer Kompetitionsreaktion zwischen einer in konstanter Konzentration zugesetzten Menge an radioaktiv markiertem Hormon und der zu bestimmenden Hormonkonzentration in der Serumprobe um die Bindungsstellen des spezifischen Antikörpers. Anschließend erfolgt die Trennung des antikörpergebundenen von im Inkubationsmedium gelöstem Hormon (23).

3.5.2 Durchführung

Jeweils 0,5 ml Serum wurde angesetzt (44). Die Trennung des antikörpergebundenen vom freien Hormon wurde mit Hilfe der Doppelantikörpertechnik (37) durchgeführt, die die Gastrinkomponenten I bis IV erfaßte. Da (15-Leucin)-Humangastrin I (Wünsch) bei der radioaktiven Markierung mit ^{125}Jod seine Immunreaktivität verliert, benötigt man für die Tracer-Herstellung synthetisches Humangastrin.,

Der zweite präzipitierende Antikörper, gegen Kaninchen-Gammaglobulin gerichtet, trennt das an den ersten Antikörper gebundene vom freien Gastrin. Nach Zentrifugation wurde der Überstand abgesaugt und die Radioaktivität des Niederschlags mit einem Gammazählgerät gemessen.

Alle Proben eines Probanden wurden in einem Assay bestimmt, um mögliche Fehler durch Interassayvariation auszuschließen.

3.5.3 Auswertung

Um eine statistisch relevante Aussage machen zu können, wurden die Meßdaten im Kurzzeitversuch jeweils über 16, im Langzeitversuch über 8 Probanden gemittelt. Die daraus resultierenden Kurven sind in den Abbildungen zu sehen. Statistische Vergleiche wurden, soweit die Daten normal verteilt waren, mit Student's t-Test, ansonsten mit dem Wilcoxon-White-Test, jeweils für gepaarte Beobachtungen, durchgeführt (10, 44). Die Mittelwerte erscheinen mit der Standardabweichung des Mittelwerts (SEM). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p < 0.05$) wurde als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Compliance und Nebenwirkungen

Keiner der 16 Probanden brach die Studie vorzeitig ab, alle nahmen innerhalb der vorgegebenen Zeit an den drei Versuchen teil.

Folgende Nebenwirkungen der Tabletteneinnahme wurden angegeben: Im Kurzzeitversuch mit Pirenzepin klagten neun von 16 Probanden über Mundtrockenheit (56 %), zwei (12 %) über vermehrten Harndrang, ebenfalls zwei über Akkomodationsstörungen und einer (6 %) über Obstipation. Im Kurzzeitversuch mit Placebo stellten ebenfalls zwei Probanden Mundtrockenheit fest, einer klagte über Appetitsteigerung. Mundtrockenheit war damit die einzige unter Pirenzepin häufigere Nebenwirkung ($\chi^2 = 4,987$, $p < 0.05$).

Im Pirenzepin-Langzeitversuch hatten die Beschwerden abgenommen: nur noch drei von acht Probanden (37 %) klagten über Mundtrockenheit, je einer (12 %) über Diarrhoe bzw. Sodbrennen. Allerdings klagten in der Placebogruppe ebenfalls drei Probanden über Mundtrockenheit.

4.2 Wiederfindungsrate

Die Wiederfindungsrate betrug im Mittel $87 \% \pm 15$. Nur in 7 von 48 Versuchen lag die Abweichung vom Mittelwert (SEM) bei mehr als 7 %. Es gab keine Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen.

4.3 Magensekretionsanalyse

4.3.1 Ergebnisse Kurzzeitmedikation

Die Zeitkurve der Volumensekretion unter Pirenzepin und Placebo ist in Abb. 4 dargestellt.

Die Volumensekretion nahm in der 3. Fraktion (Scheinfütterung) gegenüber der 2. Fraktion (basal) von 29 auf 50 ml (72 %) zu und erreichte in der 4. Fraktion 63 ml (114 %), um dann bis zur 6. Fraktion nahezu wieder auf Basalwerte zu fallen. Unter Pentagastrin (7. Fraktion) erfolgte ein neuerlicher Anstieg, der bis zum Ende des Versuchs anhielt.

Unter Pirenzepin waren die Volumensekretionen (Abb. 4) in den Fraktionen 1 bis 6 signifikant erniedrigt. Besonders ausgeprägt war die Sekretionsverminderung in der Scheinfütterungsperiode.

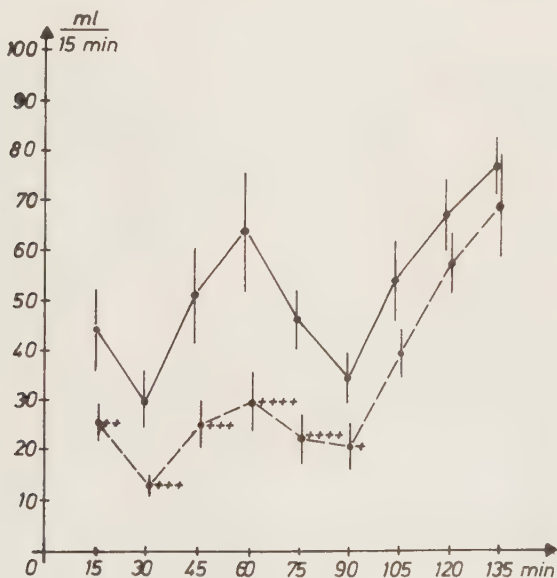


Abbildung 4

Volumensekretion unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM. + = $p < 0.05$, ++ = $p < 0.02$, +++ = $p < 0.01$, ++++ = $p < 0.005$.

Die Säurekonzentration (Abb. 5) stieg sowohl während der Scheinfütterung als auch nach Pentastringabe. Dieser Anstieg war wesentlich ausgeprägter als der der Volumensekretion. Unter Pirenzepin war keine signifikante Hemmung der H^+ -Ionen-Konzentration zu beobachten.

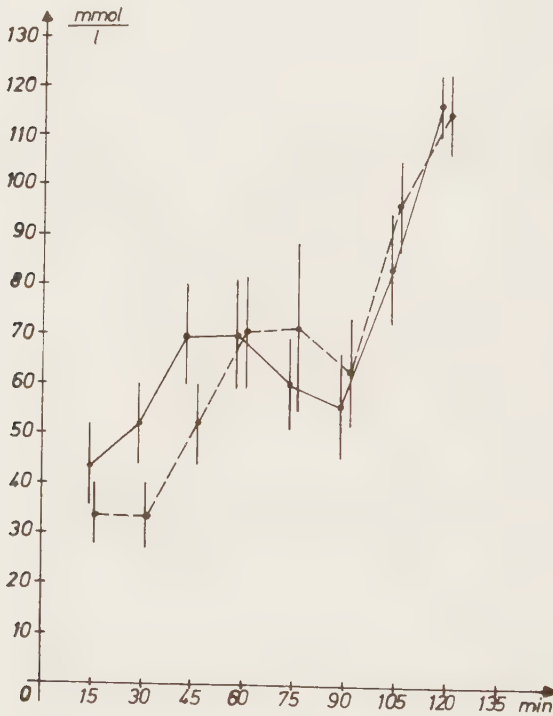


Abbildung 5

Säurekonzentration unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM.

Die Säuresekretion (Abb. 6) verlief in der Placebostudie etwa parallel der H^+ -Ionen-Konzentration. Pirenzepin hemmte die basale und die durch Scheinfütterung stimulierte Säuresekretion, während unter Pentagastrin die Werte ähnlich denen der Placebostudie waren.

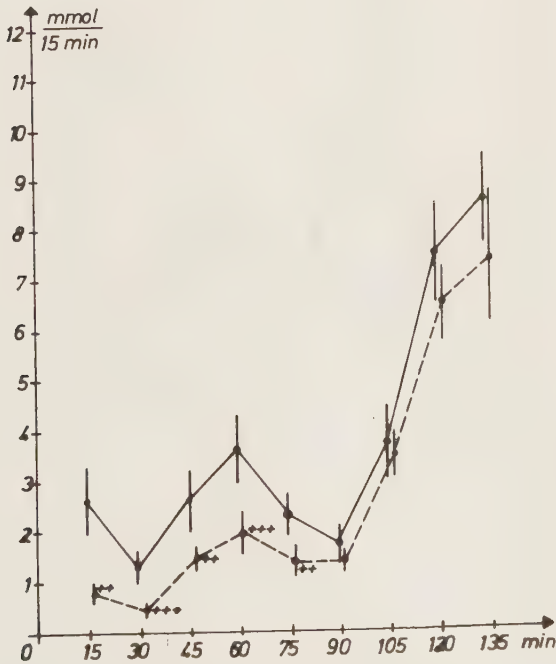


Abbildung 6

Säuresekretion unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM.

Die Pepsinkonzentration (Abb.7) stieg unter Scheinfütterung an und fiel nach Pentagastringabe unter die Basalwerte ab. Pirenzepin änderte dieses Verhalten nicht.

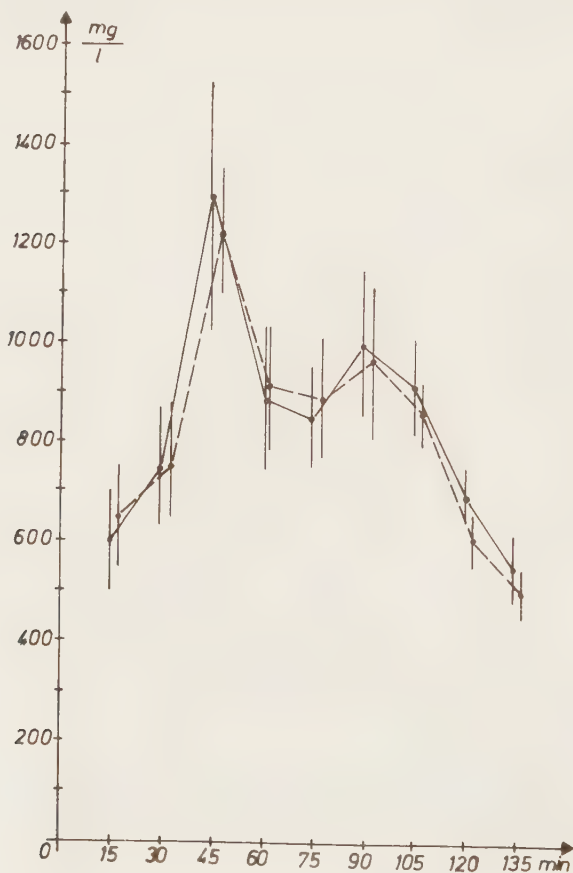


Abbildung 7

Pepsinkonzentration unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM.

Durch die Hemmung der Volumensekretion war die Pepsinsekretion (Abb. 8) basal und nach Scheinfütterung unter Pirenzepin dennoch signifikant niedriger als in der Kontrollstudie.

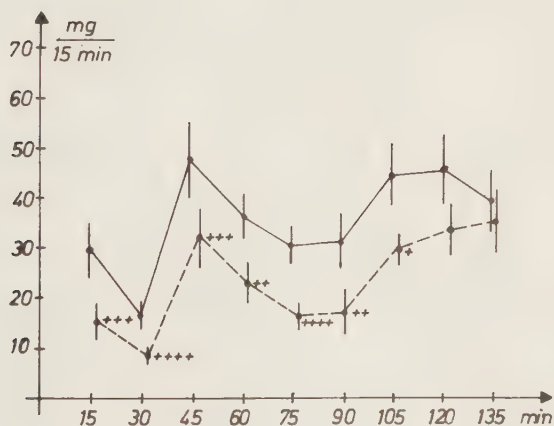


Abbildung 8

Pepsinsekretion unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM.

Der Effekt von Pirenzepin auf BAO, SAO und PAO ist in Abb. 9 dargestellt. Pirenzepin verminderte im Mittel den BAO von $7.77 \text{ mmol/h} \pm 1.97 \text{ (SEM)}$ auf 2.40 ± 0.55 ($p < 0.01$), den SAO von 10.04 ± 1.81 auf 5.92 ± 1.15 ($p < 0.01$) und den PAO von 31.91 ± 3.67 auf 27.48 ± 3.40 (nicht signifikant).

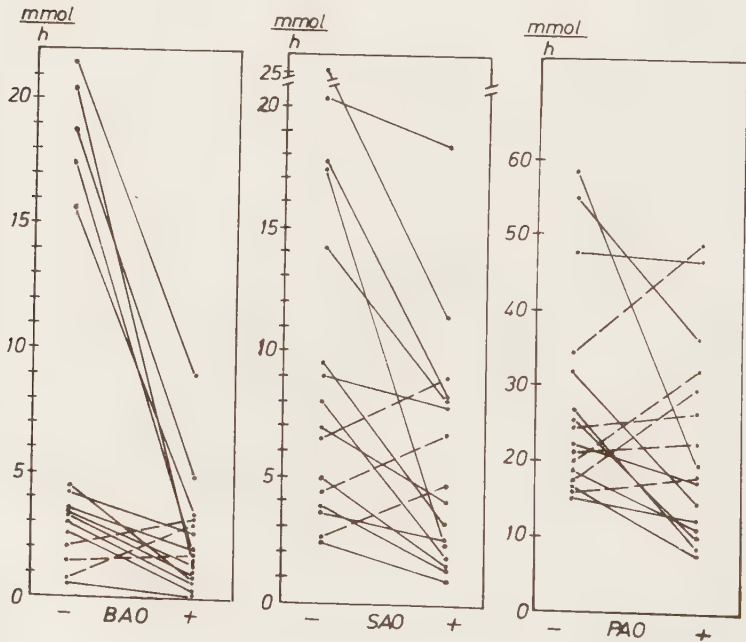


Abbildung 9

Säuresekretion basal (BAO), nach Scheinfütterung (SAO) und nach Pentagastringabe (PAO) unter Placebo (-) und Pirenzepin (+) im Kurzzeitversuch. Jeder Punkt stellt den Wert eines Probanden dar. Die Linien verbinden die Werte aus den beiden Kurzzeitversuchen eines Probanden (intraindividueller Vergleich).

Die Mittelwerte von BPO, SPO und PPO unter Placebo und Pirenzepin sind in Abb. 10 dargestellt. Pirenzepin verminderte den BPO von $93.05 \text{ mmol/h} \pm 17.73 \text{ (SEM)}$ auf 47.13 ± 9.58 ($p < 0.005$), den SPO von 145.24 ± 22.32 auf 87.93 ± 16.41 ($p < 0.005$) und den PPO von 172.60 ± 27.39 auf $132.67 \text{ mmol/h} \pm 16.07$ (nicht signifikant).

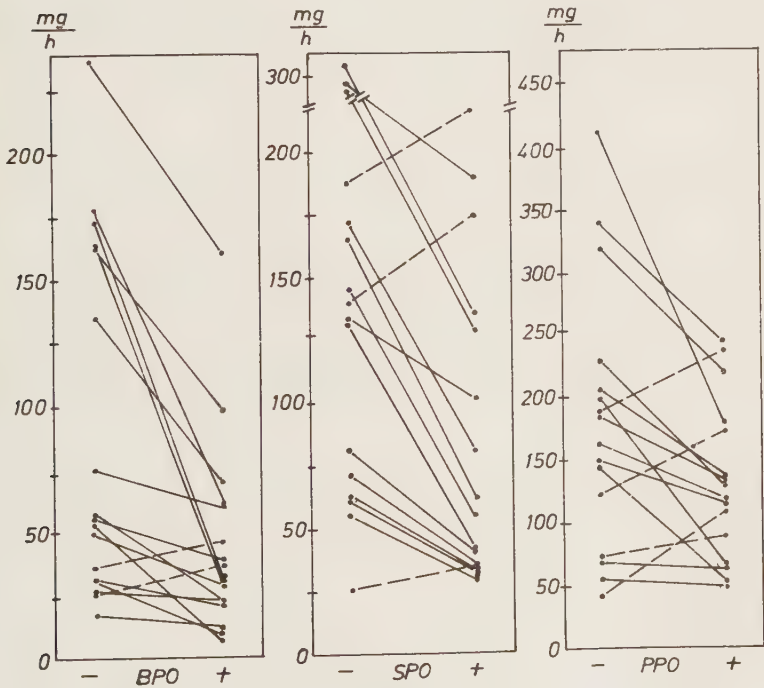


Abbildung 10

Pepsinsekretion basal (BPO), nach Scheinfütterung (SPO) und nach Stimulation mit Pentagastrin (PPO) unter Placebo (-) und Pirenzepin (+) im Kurzzeitversuch.

4.3.2 Ergebnisse Langzeitmedikation

4.3.2.a Kurzzeitgabe Placebo / Langzeitgabe Placebo

Alle Parameter zeigten einen sehr ähnlichen Zeitverlauf, es bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die mittleren Sekretionsraten der beiden Versuche sind in Tabelle 1 angegeben.

	Kurzzeit	Langzeit
BA0	7.06 $\pm$ 2.39	3.72 $\pm$ 0.72
SA0	11.84 $\pm$ 2.88	8.62 $\pm$ 1.87
PA0	31.15 $\pm$ 5.10	23.71 $\pm$ 3.35
BP0	90.17 $\pm$ 22.47	108.59 $\pm$ 27.43
SP0	152.20 $\pm$ 25.08	139.27 $\pm$ 26.48
PP0	153.28 $\pm$ 40.04	133.54 $\pm$ 24.78

Tabelle 1

Mittlere Sekretionsraten im Kurz- bzw. Langzeitversuch unter Placebo, Mittelwerte $\pm$ SEM, die Unterschiede sind nicht signifikant, n = 16.

4.3.2.b Kurzzeitgabe Placebo / Langzeitgabe Pirenzepin

Die durch Pirenzepin erzielte Hemmung in der Sekretion von Volumen, Säure und Pepsin gegenüber Placebo war ähnlich ausgeprägt, gleichgültig, ob die Substanz über 24 Stunden oder 4 Wochen verabreicht wurde (Abb. 4, 6, 8, 11, 12, 13). Die mittleren Sekretionsraten sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

	Placebo Kurzzeit	Pirenzepin Kurzzeit	Pirenzepin Langzeit
BAO	7.09 $\pm$ 2.13	2.99 $\pm$ 1.04	5.29 $\pm$ 1.98
SAO	8.24 $\pm$ 2.21	4.28 $\pm$ 1.06	4.76 $\pm$ 1.65
PAO	32.47 $\pm$ 5.62	32.11 $\pm$ 6.10	36.64 $\pm$ 4.30
BPO	95.93 $\pm$ 28.98	49.54 $\pm$ 18.90	75.22 $\pm$ 20.54
SPO	138.29 $\pm$ 38.62	68.51 $\pm$ 16.32	81.19 $\pm$ 16.72
PP0	191.92 $\pm$ 38.816	148.48 $\pm$ 28.12	151.24 $\pm$ 19.63

Tabelle 2

Mittlere Sekretionsraten im Kurzzeitversuch Placebo gegen Langzeitversuch Pirenzepin, Mittelwerte $\pm$ SEM, n = 8.

Es ist zu beachten, daß den Ergebnissen der Langzeitmedikation 8 Wertepaare zugrunde liegen, denen der Kurzzeitstudie jedoch 16.

Der Verlauf der Zeitkurven von Volumen (Abb. 11), Säuresekretion (Abb. 12) und Pepsinsekretion (Abb. 13) in den beiden Studien war sehr ähnlich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede.

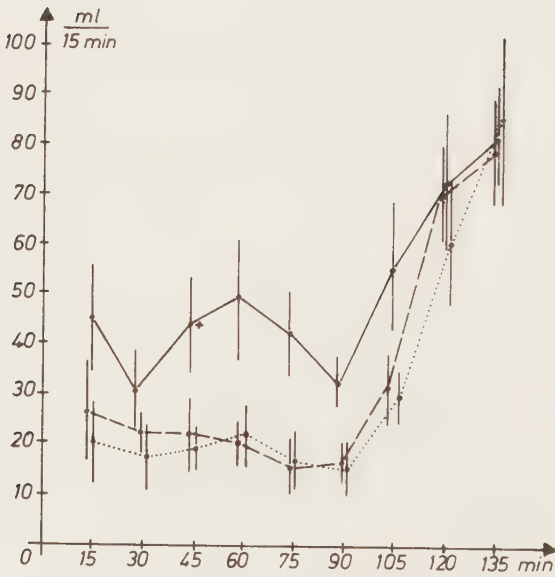


Abbildung 11

Volmensekretion unter Placebo Kurzzeit (—), Pirenzepin Kurzzeit (•••) und Pirenzepin Langzeit (---). Mittelwerte $\pm$ SEM.

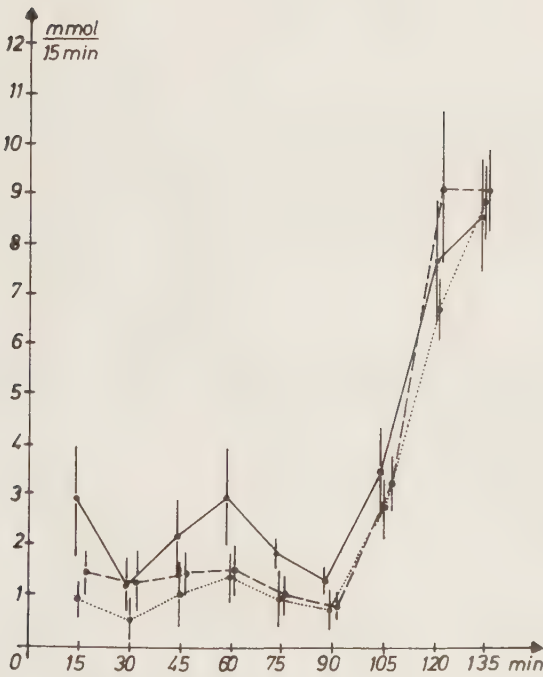


Abbildung 12

Säuresekretion unter Placebo Kurzzeit (—), Pirenzepin Kurzzeit (···) und Pirenzepin Langzeit (---). Mittelwerte $\pm$ SEM.

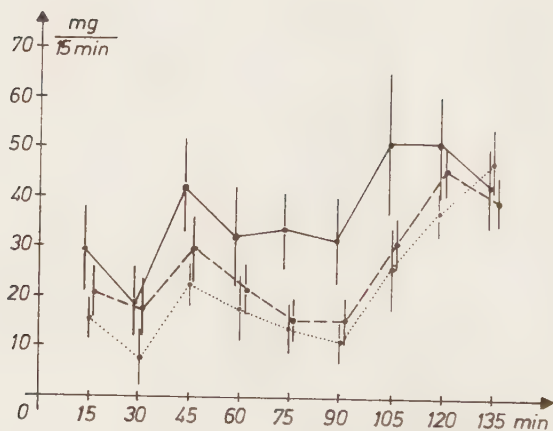


Abbildung 13

Pepsinsekretion unter Placebo Kurzzeit (—), Pirenzepin Kurzzeit (···) und Pirenzepin Langzeit (---). Mittelwerte $\pm$ SEM.

4.4 Gastrinbestimmung

Die Scheinfütterung induzierte keinen signifikanten Anstieg der Serumgastrinkonzentration. Pirenzepin änderte an diesem Verhalten nichts. Die Zeitkurve der Serumgastrinspiegel unter Kurzzeitmedikation mit Placebo bzw. Pirenzepin sind in Abb. 14 dargestellt. Die Langzeitmedikation führte zu ähnlichen Ergebnissen. Diese wurden deshalb graphisch nicht dargestellt. Die basalen Gastrinkonzentrationen wurden weder durch die Kurzzeitgabe, noch durch Langzeitgabe von Pirenzepin beeinflusst.

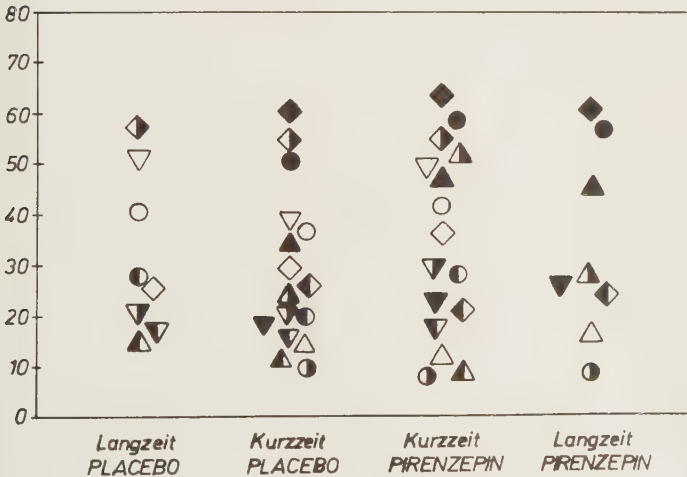


Abbildung 14

Basale Serumgastrinwerte (Mittelwerte der Fraktionen 1 und 2) in pg/ml. Jedes Symbol stellt einen Probanden dar. Kurzzeitversuch: n = 16, Langzeitversuch: n = 8.

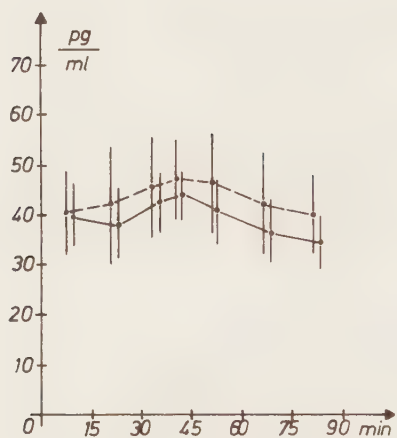


Abbildung 15

Serumgastrinkonzentrationen unter Placebo (—) und Pirenzepin (---) im Kurzzeitversuch. Mittelwerte $\pm$ SEM.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß von Pirenzepin auf Volumen-, Säure-, Pepsinsekretion und Serumgastrinspiegel unter Basalbedingungen, nach modifizierter Scheinfütterung und nach maximaler Säurestimulation mit Penta-gastrin bei gesunden Probanden gemessen. Es wurde eine Kurzzeit- mit einer Langzeitmedikation verglichen, um eine eventuelle Änderung der Pirenzepinwirkung bei Langzeiteinnahme erfassen zu können. Es ist sowohl eine Abnahme der Wirkung durch Gewöhnung als auch eine Steigerung des Effekts denkbar, letzteres könnte z.B. durch Änderung der Parietalzellfunktion (1, 14, 42) nach langdauernder Blockierung der vagalen Stimulation bedingt sein, da Gastrin einen positiv trophischen Einfluß auf die Zahl der Parietalzellen hat. Die Fragestellung ist von Interesse, da Pirenzepin als Therapeutikum über viele Wochen verabreicht wird. Es dient sowohl zur Akutbehandlung von Ulcera im Magen- und Duodenalbereich, als auch zur langzeitigen Verminderung der Säuresekretion des Magens und damit zur Rezidivprophylaxe.

Die Studie war so aufgebaut, daß ein Höchstmaß an Validität der Ergebnisse zu erwarten war: Die Medikation erfolgte doppelblind und zufällig verteilt im intra-individuellen Vergleich.

Die Eliminierung von Pirenzepin aus dem Blutkreislauf erfolgt jeweils zur Hälfte über die Niere und die Galle (26). Die Halbwertszeit beträgt ca. 10 Stunden (26). Aufgrund dieser langen Wirkdauer war eine Gabe von 2 mal täglich für die Versuchsdurchführung ausreichend (20, 21, 26). Nach Angaben der Literatur genügt die Dosis im Kurzzeitexperiment mit 3 Gaben zu 50 mg in der beschriebenen Verteilung für das Erreichen eines Vollwirkspiegels (26).

Scheinfütterung wurde angewandt, da sie die Pepsinsekretion besonders kräftig stimuliert und ihre Stimulation vagal vermittelt wird (16, 17). Die vagale Stimulation des Magens ist zudem in der Ulcusforschung aus pathophysiologischen (16, 39) wie therapeutischen Gründen (SPV) (41, 52, 56) besonders interessant. Bei einem Teil der Patienten mit Ulcus ventriculi findet sich nämlich eine Basalsekretion, die ähnlich hoch ist wie die Sekretion während Scheinfütterung. Dieser Befund wurde auf einen erhöhten "vagalen Tonus" dieser Patienten zurückgeführt (16). Dieser Ansatz liefert eine zusätzliche Rechtfertigung für den therapeutischen Weg der Vagotomie, das Standardverfahren zur

Behandlung der Ulcus duodeni-Krankheit, mit dem der am Magen wirksame "vagale Tonus" reduziert wird. Die Fähigkeit zur Säuresekretion wird dabei nicht geändert. Der sekretorische Apparat atrophiert nicht und kann wieder auf die Menge vor Vagotomie gebracht werden, wenn man durch Gabe von cholinomimetischen Drogen wie Carbachol den cholinergen Hintergrund ändert (24). Schließlich ist es sinnvoll, zur Testung eines Antimuskarinikums ein cholinerges Stimulans (53) zu verwenden. In der Praxis hat sich die Scheinfütterung als relevante Untersuchungsmethode der Vagusfunktion bei Patienten mit Ulcus duodeni erwiesen (16, 17, 36, 38, 60) und wurde zur Anwendung in der klinischen Praxis vorgeschlagen (50). Die Gleichwertigkeit der hier angewendeten modifizierten Scheinfütterung ("chew and spit technique") und der adäquaten Scheinfütterung wurde von anderen Autoren bewiesen (61).

Die Pentagastringabe erfolgte, um die Stimulierbarkeit des Systems zu demonstrieren und Vergleichswerte für die Sekretionssteigerung während der Scheinfütterung zu erhalten.

Die Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse erwies sich als ausreichend (Tab. 1). Die erzielten Wiederfindungsraten waren in allen Versuchen bzw. Fraktionen ähnlich und entsprachen den in der Literatur mitgeteilten Wiederfindungsraten (4, 30).

Die Scheinfütterung führte zu einem Anstieg der Säure- und Pepsinsekretion, deren Maximum in der 4. bzw. 3. Fraktion lag (Abb. 6 und 8). Ursachen der Sekretionssteigerung waren eine Zunahme sowohl der Volumensekretion als auch der Konzentration von H^+ -Ionen (Abb. 5) und Pepsin (Abb. 7). Der Effekt der Scheinfütterung hielt bis zur Injektion von Pentagastrin an (Abb. 5, 6, 7, 8). Die Höhe der basalen und durch Scheinfütterung induzierten Sekretionsraten entsprachen den in der Literatur mitgeteilten Daten (50, 51).

Pentagastrin führte zu einem fünffachen Anstieg der H^+ -Sekretion über Basalniveau, der vorwiegend durch Steigerung der Azidität bedingt war (8, 12, 34, 55), (Abb. 5). Die Pepsinkonzentration nach Pentagastrin stieg zuerst an und nahm dann ab, wie schon von anderen Autoren beobachtet wurde (29, 34, 50, 51). Der Grund dafür soll in einem Auswascheffekt nach Pentagastrininjektion (11) in der initialen Phase der Stimulation zu suchen sein.

Die Kurzzeitmedikation mit Pirenzepin bewirkte eine Abnahme der Sekretion von Säure und Pepsin unter Basalbedingungen und nach Scheinfütterung, die durch verminderte Volumensekretion bei ähnlichen Konzentrationen bedingt war (Abb. 4, 6, 8). Ähnliche Daten wurden von anderen Autoren mitgeteilt (9, 20, 58,

59, 63). Die durch Pentagastrin stimulierte Wasserstoffionensekretion wurde durch Pirenzepin nicht signifikant gehemmt (Abb. 6). Dies war auch nicht zu erwarten, da ein Antimuskarinikum die Pentagastrin-stimulierte Sekretion nicht zu hemmen vermag.

Wenn Pirenzepin als Langzeitmedikation über einen Zeitraum von 4 Wochen verabreicht wurde, war die Volumensekretion gegenüber den Kontrollexperimenten derselben Probanden nach wie vor geringer (Abb. 11). Eine Hemmung der Sekretionsraten von Säure und Pepsin ließ sich jedoch statistisch nicht sichern (Abb. 12, 13, Tab.2). Dies dürfte wenigstens zum Teil an der gegenüber der Kurzzeitstudie halbierten Probandenzahl liegen. Eine Gewöhnung an das Antimuskarinikum Pirenzepin, wie sie von Atropin bekannt ist (5, 13), und damit eine Abnahme seiner sekretionshemmenden Wirkung über die Zeit kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, zumal keinerlei Unterschiede bestanden zwischen den Sekretionsraten unter einer Kurzzeit- bzw. Langzeitmedikation mit Pirenzepin. Auch die Histamin H_2 -Rezeptorantagonisten, die derzeit wichtigsten Säuresekretionshemmer, zeigen keinen Wirkungsverlust bei Langzeitgabe (49). Die Möglichkeit eines "Rebound-Phänomens" im Sinne einer erhöhten Sekretionsrate wurde für Pirenzepin bisher nicht untersucht. 60 Stunden nach Absetzen von Cimetidin zeigt sich eine erhöhte Empfindlichkeit für die Stimulierung mit niederen Dosen von Histamin (2), von Ranitidin ist ein nur geringer Anstieg der Pepsinsekretion nach Absetzen bekannt (49). Im Sinne einer erhöhten Rezidivneigung fanden andere Autoren eine Tendenz zugunsten von Pirenzepin, die jedoch nicht signifikant war (15). Wieder andere Autoren kamen zu der Feststellung, daß nicht die Cimetidin-Therapie die Rezidivrate erhöht, sondern daß eine vierwöchige Ulcus-Therapie mit einem zytoprotektiven Medikament (Dikalium-Dicitrato-Bismuthat) die Rezidivrate vermindert (47).

Die Serumgastrinwerte stiegen unter Scheinfütterung (Abb. 14) zwar geringfügig an, dieser Anstieg war jedoch in Übereinstimmung mit anderen Autoren (3, 40) nicht signifikant. Pirenzepin änderte den Zeitverlauf des Serumgastrins nicht, insbesondere kam es auch jetzt nicht zu einem signifikanten Anstieg während der Scheinfütterung, was ebenfalls den Ergebnissen anderer Autoren entspricht (17, 20, 21, 35, 40, 45). Im Gegensatz dazu bringt Scheinfütterung unter Atropinisierung einen Anstieg der Serumgastrinwerte hervor (18, 40). Im Kurzzeitversuch waren die Serumgastrinwerte unter Pirenzepin minimal höher als unter Placebo. Ebenso stiegen die basalen Serumgastrinwerte unter der Langzeitgabe von Pirenzepin nur leicht an (Abb. 14).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß Pirenzepin in einer Dosierung von täglich 2 mal 50 mg an gesunden Probanden die basale und durch Scheinfütterung stimulierte Sekretion von Volumen, Säure und Pepsin, ohne deren Konzentration zu verändern, hemmt. Der Effekt auf die Volumensekretion ist auch nach 4 Wochen erhalten, ein Wirkungsverlust ist nicht nachweisbar. Eine Gewöhnung an die Substanz tritt nicht ein. Die Serumgastrinspiegel werden weder durch Scheinfütterung noch durch Pirenzepin beeinflusst.

6 Zusammenfassung

Der Einfluß des Antimuskarinikums Pirenzepin auf die basale und die durch Scheinfütterung und Pentagstrin stimulierte Sekretion von Volumen, Säure und Pepsin wurde an 16 gesunden Probanden untersucht, sowohl nach Medikation über 1 Tag, als auch über 4 Wochen. Zusätzlich wurden die Gastrinspiegel gemessen. Es zeigte sich, daß Pirenzepin im Akutversuch die basale und die durch Scheinfütterung stimulierte Sekretion von Volumen, Säure und Pepsin hemmt, ohne die Konzentration von Säure und Pepsin zu beeinflussen. Nach Einnahme der Substanz über 4 Wochen war die Sekretion von Magensaft im Vergleich zum Kurzzeitexperiment nach wie vor gehemmt, ein Rückgang der Sekretionshemmung von Säure und Pepsin war nicht zu beobachten. Somit tritt keine Gewöhnung an die Substanz ein. Die Serumgastrinspiegel werden weder durch Scheinfütterung noch durch Pirenzepin signifikant verändert.

7 Literaturverzeichnis

(1) Aaland, E., A. Berstad:

Parietal and chief cell sensitivity to histamine and pentagastrin stimulation before and after cimetidine treatment in healthy subjects. Scand.J.Gastroent. 14 (1979), 933-938.

(2) Aaland, E., A. Berstad, G. Granerus:

Augmented parietal cell sensitivity to histamine after cimetidine treatment in healthy subjects. Scand.J.Gastroent. 16 (1981), 87-91.

(3) Arnold, R., L. Ebert, H. Koop, W. Creutzfeldt:

Einfluß von Atropin, Pirenzepin und Cimetidin auf die durch Scheinfütterung stimulierte Sekretion von Gastrin, Pancreatic Polypeptide und Gastric Inhibitory Polypeptide. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum, Hrsg.: A.L. Blum, R. Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 125-127.

(4) Baron, J.H.:

Clinical Test of Gastric Secretion. History, Methodology and Interpretation. Macmillan Press (1978), 12.

(5) Baumer, L.:

Der heutige Stand der Therapie der enzephalitischen Folgezustände. Psychiatrisch neurologische Wochenschrift 41 (1939), 10-14.

(6) Bianchi Porro, G., M. Petrillo, D. Banassai, P. R. Del Monte, N. D'Imperio, F. Sarti:

Preliminary Communication: Pirenzepine vs. cimetidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L. Blum, R. Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 194-195.

(7) Birdsall, A.S., V.Burgen, R.Hammer, E.C.Hulme, J.Stockton:

Pirenzepine - a ligand with original binding properties to muscarinic receptors. Scand.J.Gastroent. 15 (1980), 1-4.

(8) Braganza, J.M., K.Herman, P.Hine, G.Kay:

The effect of pentagastrin (I.C.I. 50,123) on peptic secretion in man. J.Physiology 289 (1979), 9-10.

(9) Bron, G., F.Infante:

Verhalten der basalen und der stimulierten Magensekretion während 6 Stunden nach parenteraler Gabe von Pirenzepin und Cimetidin. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräffelfing (1979), 113-115.

(10) Cavalli-Sforza, L.:

Biometrie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1980).

(11) Christiansen, J., J.J.Holst, J.Molen:

Interaction of glucagon and pentagastrin on pepsin secretion in healthy subjects. GuT 23 (1982), 528-531.

(12) Cohen, M.M., H.T.Debas, I.B.Holubitsky, R.C.Harrison:

Coffein and pentagastrin stimulation of human gastric secretion. Gastroenterology 61,4 (1971), 440-444.

(13) Danielopolu, D., N.Radulesco:

Atropin. Bull. Acad. Med. Roum. 38 (1936). Zitat nach Pharmakologie, 4. Auflage, Hrsg.: Möller, K.O., Benno Schwake Verlag, Basel, Stuttgart (1961).

(14) Davenport, H.W.:

Physiology of the Digestive Tract, V. Gastric secretion, digestion, and absorption. Year Book Medical Publishers, 113-142.

(15) Eichenberger, P.M., M.Giger, W.Mattle, S.Pelloni, S.A.Müller-Lissner, J.J.Gonvers, R.Birchler, A.L.Blum:

Behandlung und Rezidivprophylaxe des Ulcus duodeni mit Pirenzepin und Cimetidin. Schweiz. med. Wschr. 112 (1982), 25-30.

(16) Feldman, M., Ch.T.Richardson, J.S.Fordtran:

Effect of sham feeding on gastric acid secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients: evidence for increased basal vagal tone in some ulcer patients. Gastroenterology 79 (1980), 796-800.

(17) Feldman, M., Ch.T.Richardson, J.S.Fordtran:

Experience with sham feeding as a test for vagotomy. Gastroenterology 79 (1980), 92-98.

(18) Feldman, M., Ch.T.Richardson, I.L.Taylor, J.H.Walsch:

Effect of atropin on vagal release of gastrin and pancreatic polypeptide. J.Clin.Invest. 63 (1979), 294-298.

(19) Fimmel, C.F., F.Sabbatini, F.Pace, P.Caradonna, A.L.Blum:

Neue Ulcustherapeutika. Ist Cimetidin überholt? Therapeutische Umschau 39 (1982), 11, 841-851.

(20) Fritsch, W.P., Th.Scholten:

Pirenzepin. In: Ulcus Therapie, Hrsg.: A.L.Blum, J.R.Siewert, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982), 268-291.

- (21) Fritsch, W.P., Th.Scholten, J.Müller, K.-J.Engels, K.-D.Hanroth:
The effect of 100 mg pirenzepine-treatment on acid secretion and serum gastrin. Scand.J.Gastroent. 17 (1982), 173-177.
- (22) Giger, M., J.-J.Gonvers, K.B.Weber, A.Sonnenberg, R.Birchler, W.Mattle, J.-R.Hofstetter, A.L.Blum:
Pirenzepin-Behandlung des Ulcus duodeni: Vergleich mit Cimetidin und Placebo. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 216-220.
- (23) Greenwood, F.C.:
Peptide Hormones. Radioimmunoassay, 1-7, Hrsg. Westermann J.G., Hospital Medicine Publications Ltd, London (1971)
- (24) Grossman, M.I.: Control of gastric secretion. Gastrointestinal Disease, W.B.Scanders Company, Philadelphia, London, Toronto (1978), 640-659.
- (25) Hammer, R.:
Bindungsstudien mit Pirenzepin am muskarinischen Rezeptor. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 49-52.
- (26) Hammer, R., F.W.Koss:
Pharmakokinetik an Tier und Mensch nach oraler und parenteraler Gabe von Pirenzepin. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 53-60.
- (27) Heathcote, B.V., M.Parry:
Pirenzepine selectively inhibits gastric acid secretion: a comparative pharmacological study between pirenzepine and seven other antiacetylcholine drugs. Scand.J.Gastroent. 15 (1980), 15-23.

(28) Heller, G., M. Neubauer, P. H. Althoff, K. Schöffling:

Die Wirkung von Pirenzepin auf die Magensekretion und die Ausschüttung gastrointestinaler Hormone. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A. L. Blum, R. Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 128-130.

(29) Hendel, L., F. W. Henriksen, U. Sivertsen Weis Fogh, H. Worning:

Effect of pentagastrin, secretin, and cholecystokinin on gastric secretion in man. Scand. J. Gastroent. 16 (1981), 289-293.

(30) Hobsley, M., W. Silen:

Use of the inert marker (phenolred) to improve accuracy in gastric secretion studies. Gut 10 (1969), 787-795.

(31) Huchzermeyer, H.:

Exkretorische Pankreasfunktion nach oraler Gabe von Pirenzepin und Atropin. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A. L. Blum, R. Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 136-138.

(32) Hunter, W. M., F. C. Greenwood:

Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature 194 (1962), 495.

(33) Jaup, B. H., H. Abrahamsson, R. StrockBrügger, K. Rosengren, G. Dotevall:

Gastrointestinal transit during non-selective and selective antimuscarinic blockade. Scand. J. Gastroent. 18 (1983), 30.

(34) Jepson, K., H. L. Duthie, A. N. Fawcett, J. R. Gumpert, D. Johnston, J. Lari, K. G. Wormsley:

Acid and pepsin response to gastrin I, pentagastrin, tetragastrin, histamine, and pentagastrin snuff. Lancet 2 (1968), 139-141.

(35) Kamenisch, W.:

Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Cimetidin und Pirenzepin auf Serumgastrin, Magensekretion und Abheilung gastroduodenaler Ulcera. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 116-121.

(36) Kaul, B.K., U.Fjösne, H.Wuldum, H.Petersen:

Pepsin and acid response to modified sham feeding in patients with duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 18 (1983), 36.

(37) Klewar, G.:

Methode und Anwendung der radioimmunologischen Gastrinbestimmung. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1978).

(38) Knutson, U., L.Olbe:

Gastric acid response to sham feeding in the duodenal ulcer patient. Scand.J.Gastroent. 8 (1973), 513-522.

(39) Konturek, S.J., N.Kwiecien, W.Obtulowicz, E.Mikos, E.Sito, J.Oleksy, T.Popiela:

Cephalic phase of gastric secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients: role of vagal innervation. Gastroenterology 20 (1978), 875-881.

(40) Konturek, S.J., W.Obtulowicz, N.Kwiecien, M.Dobrzanska, J.Swierczek, B.Kopp, J.Olesky:

Effects of pirenzepine and atropin on gastric secretory and plasma hormonal responses to sham feeding in patients with duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 15 (1980), 63-69.

(41) Kronborg, O., D.Andersen:

Acid response to sham feeding as a test for completeness of vagotomy. Scand.J.Gastroent. 15 (1980), 119-121.

(42) Lehy, M., M.J.M.Lewin, S.Bonfils:

Long-term administration of pirenzepine to rats and gastrin cell hypoplasia. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 35-40.

(43) Londong, W.:

Anticholinergics for Peptic Ulcer - a Renaissance? Hepato-Gastroenterology 29 (1982), 40-46.

(44) Londong, W., G.Klewar, V.Londong, M.M.Forell:

Automatisierbare Methode zur radioimmunologischen Gastrinbestimmung. 2. Kongreß der Ges. für Gastroenterologie in Bayern, Erlangen (1974)

(45) Londong, W., V.Londong, R.Prechtl, T.Eversmann:

Vergleichende Untersuchungen der Pirenzepin- und Cimetidinwirkung auf Pepton-stimulierte Säuresekretion des Menschen. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 75-85.

(46) Marschner, I., F.Erhardt, P.C.Scriba:

Calculation of the radio standard curve by "spline function". Radioimmunassay and related procedures in medicine. International Atomic Energy Agency, Wien (1974), 111-122.

(47) Martin, D.F.; D.Hollanders, S.J.Maz, M.M.Rovenscroft, D.E.F.Tweedle, J.P.Miller:

Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. Lancet 1 (1981), 7-10.

(48) Mittelstaedt, A., A.Zilly, A.Verhoeven:

Erste Ergebnisse einer kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Cimetidin und Pirenzepin bei 45 Patienten mit Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 221-225.

(49) Mohammed,R., R.J.Holden, J.B.Hearns, B.M.McKibben, K.D.Buchanan, G.P.Crean:

Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion, and fasting serum gastrin. Gut 24 (1983), 61-66.

(50) Müller-Lissner, S.A., A.L.Blum:

Einfluß der Scheinfütterung auf die basale und die Pentagastrin-stimulierte Säure- und Pepsinsekretion. Z.Gastroenterologie 21 (1983), 5-10.

(51) Müller-Lissner,S.A., A.Sonnenberg, P.Eichenberger, A.L.Blum:

Ranitidine inhibits gastric acid and pepsin secretion following sham feeding. Hepato-Gastroenterology 27 (1980), 377-380.

(52) Overgaard Nielsen,H., C.Bekker, O.Kronborg, D.Andersen:

Gastric acid response to sham feeding and pentagastrin before and after parietal cell vagotomy in patients with duodenal ulcer. Scand.J.Gastroent. 17 (1982), 133-136.

(53) Parsons,E., T.Bunce, C.Blakemore, C.Rasmussen:

Pharmacological studies on the gastric antiseecretory agent, pirenzepine. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 26-34.

(54) Rehfeld,H.F., F.Stachl, B.Rubin:

Production and elavation of antibodies for radioimmunassay of gastrin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30 (1972), 221.

(55) Roland,M.:

Secretory response to graded doses of pentagastrin alone or in combination with carbacholine in unoperated duodeal ulcer patients. Scand.J.Gastroent. 10 (1975), 603-608.

(56) Roland, M., M.Berstad, I.Liavag:

Acid and pepsin secretion in duodenal ulcer patients in response to graded doses of pentagastrin or pentagastrin and carbacholine before and after proximal gastric vagotomy. Scand.J.Gastroent. 9 (1974), 511-518.

(57) Sachs, G., D.K.Kasbekar, T.Berglindh:

The mechanism of action of pirenzepine on gastric secretion. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum mit Pirenzepin, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 18-25.

(58) Scholten, Th., W.-P.Fritsch, J.-E.Müller, R.Hanrath, G.Strohmeier:

Säuresekretion und Serumgastrinspiegel nach einmaliger und mehrmaliger Gabe von Pirenzepin bei Ulcus duodeni. Z.Gastroenterologie 19 (1981), 323-328.

(59) Sewing, K.-Fr.:

Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie. Hrsg.: G. Füllgraf, D. Palm. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1982), 144-155.

(60) Stenquist, B., U.Knutson, L.Olbe:

Gastric acid response to adequate and modified sham feeding and to insulin hypoglycemia in duodenal ulcer patients. Scand.J.Gastroent. 13 (1978), 357-362.

(61) Stenquist, B., G.Nilsson, J.F.Rehfeld, L.Olbe:

Plasma gastrin concentrations following sham feeding in duodenal ulcer patients. Scand.J.Gastroent. 14 (1979), 305-311.

(62) Stockbrügger, R., B.Jaup, G.Dotevall, G.Bolzer:

Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine in man. In: Die Behandlung des Ulcus pepticum, Hrsg.: A.L.Blum, R.Hammer; Demeter Verlag, Gräfelfing (1979), 66-74.

(63) Stockbrügger, R.W., B.H.Jaup, G.Lundquist, G.Dotevall:

Gastric acid and pepsin secretion, serum gastrin, and side effects after pirenzepine, and benzonium bromide. Scand.J.Gastroent. 18 (1983), 83.

(64) Überla, K.:

Biomathematik. Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (1976).

(65) Yalow, R.S., S.A.Berson:

Radioimmunoassay for gastrin. Gastroenterology 58, (1970), 1-14.

8 Lebenslauf

Am 22. Juni 1952 wurde ich in Augsburg als einziges Kind des Verwaltungsbeamten Karl Hanel und seiner Frau Marianne, geb. Gebauer geboren.

In Herbertshofen besuchte ich die Volksschule, ab 1964 das Gymnasium Maria Stern in Augsburg-Göggingen bis zum Abitur im Juli 1973. Im Oktober immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilians-Universität. Im Jahre 1977 begann ich mit dem Studium im Fach Medizin.

Seit April 1981 bin ich mit dem Diplom-Physiker Wilhelm Kurfürst verheiratet, im Juni 1984 wurde unsere Tochter Agnes geboren.

Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren 1982-84.

9 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die angenehme Zusammenarbeit danke ich Herrn P.D. Dr. S. Müller-Lissner.

Die Gastrinbestimmung im Radioimmunassay erfolgte im Labor von Prof. Dr. W. Londong durch seine Assistentin Frau Schnell.

Bei der Versuchsdurchführung im gastroenterologischen Labor wurde ich von Schwester Fany und der MTA Frau Fraass betreut.

Für die Unterstützung bei der statistische Auswertung danke ich den Mitarbeitern des Rechenzentrums der Medizinischen Klinik und meinem Mann.

